

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Ernst Kolb

DIE WIRKUNG DES KALIUM-MAGNESIUMASPARAGINATS
AUF DEN ELEKTROLYTHAUSHALT BEIM FRISCHOPERIERTEN
BILANZSTUDIE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Dietrich Birnbaum
aus Chemnitz

1969

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Ernst Kolb

**DIE WIRKUNG DES KALIUM-MAGNESIUMASPARAGINATS
AUF DEN ELEKTROLYTHAUSHALT BEIM FRISCHOPERIERTEN
BILANZSTUDIE**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Dietrich Birnbaum
aus Chemnitz

Dekan: Professor Dr.med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Professor Dr.med. Ernst K o l b

Korreferent: Professor Dr.med. Rolf D o h r m a n n



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 8. September 1969

Die klinisch-chemischen Untersuchungen wurden im Institut für Anaesthesiologie der Freien Universität Berlin unter Anleitung von Herrn Professor Dr. med. E. Kolb durchgeführt.

Für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung und Betreuung der Arbeit und für seine persönliche Anteilnahme möchte ich Herrn Professor Kolb herzlich danken.

Die statistische Datenauswertung erfolgte im Rechenzentrum der Western Reserve University in Cleveland/Ohio, USA. Der Institutsleitung und besonders dem Ingenieur Mr. Bob Day gilt mein aufrichtiger Dank.

An dieser Stelle möchte ich auch der Firma "Köhler-Chemie Alsbach" für ihre freundliche Unterstützung und die Bereitstellung des Untersuchungsmaterials danken.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsübersicht

A. Einleitung	1
B. Problemstellung.....	3
C. Methodik	6
I. Bilanzierung	6
II. Auswahl der Fälle und Aufstellung der Gruppen	9
III. Untersuchungstechnik.....	11
IV. Analysentechnik	14
V. Auswertung der Daten	15
D. Ergebnisse	15
I. Kalium	15
1. Bilanz	15
2. Serum	17
3. Erythrocyten	19
II. Natrium	19
1. Bilanz	19
2. Serum	22
3. Natrium-Kalium Quotient im Urin	24
III. Weitere Blutparameter	24
1. Chlorid	24
2. Säuren-Basen.....	24
IV. Stickstoff	26
V. Klinischer Verlauf	28
E. Über das Magnesium-Asparaginsäure-Chelat.....	30
F. Diskussion	33
G. Zusammenfassung	37
H. Schrifttum	39

A. EINLEITUNG

Zu den Störungen im Anschluß an chirurgische Eingriffe oder größere Traumen gehören Veränderungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels, wie sie vielfach (6, 15, 16, 55, 56, 57, 70, 72, 73, 92, 93) ausführlich beschrieben wurden. Über die Pathogenese dieser Vorgänge besteht noch keine einheitliche Meinung (16, 27, 28, 45, 76, 80), und der ursächliche Faktor ist wohl noch nicht eindeutig geklärt.

Kurz gesagt findet man im Anschluß an die Operation die Zeichen einer oligurischen Phase, eines Kaliumverlustes (negative Bilanz) mit folgender Verteilungsstörung (5) und einer Natriumretention.

Für diese manchmal nur Stunden, in seltenen Fällen bis zu 3 Tagen anhaltende Diuresestörung wird ursächlich ein erhöhter extrarenaler Wasserverlust, ein vermindertes Flüssigkeitsangebot, eine Wasserretention durch Verschiebung und Wasserablagerung in traumatisiertem Gewebe, eine Verminderung der funktionellen Nierenleistung bzw. eine Störung der Homöostase zwischen dem extra- und intrazellulären Raum mit Abnahme der Blutmenge verantwortlich gemacht (4, 9, 17, 58, 79, 93, 94). Dabei steigt die Natriumkonzentration im Serum nicht an, sondern fällt eher ab (76, 80). Der renale Kaliumverlust geht auf Kosten der intrazellulären Kaliumkonzentration. Seine Korrelation mit dem gleichzeitigen Stickstoffverlust als Folge der Gewebeerstörung (73, 80) wird fragwürdig, da der postoperative Kaliumverlust die durch Gewebseinschmelzung und allgemeine Katabolie vermehrte Stickstoffausscheidung noch übertrifft (6, 16, 92, 93).

Diese Veränderungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes stehen sicher im Zusammenhang mit der postoperativ vermehrten ADH-Freisetzung (28, 80), aber auch mit der osmotischen Wasserbewegung nach intrazellulär als Folge des Sistierens der aktiven Pumpe (15, 76). Sie weisen

auf eine gesteigerte Nebennierenrindenaktivität hin, und die intra- und postoperativ erhöhte Glukokortikoidproduktion wird tatsächlich bestätigt (6, 16, 28, 34, 55, 70). Über eine gesteigerte Aldosteronsekretion und-ausscheidung fehlen immer noch ausreichend beweisende Untersuchungsergebnisse (11, 14, 17, 20, 33, 39, 49, 50, 77, 95, 97).

Dem stehen Befunde gegenüber, die mit dem klinischen Bild einer Nebennierenrindeninsuffizienz übereinstimmen, wenigstens für das unmittelbar postoperative Stadium (27). Folglich wird ein "gedämpfter Stoffwechsel" (27) angenommen mit Verminderung der zellulären Membran-ATP'ase-Konzentration (6), dem Versagen der aktiven Ionenpumpe, der Änderung des Membrampotentials und dem Leerlaufen der Zellen von Kalium mit allen sich daraus ergebenden Folgen (55). Die anschließende Aldosteronausschüttung führt die Verteilungsstörung des Kaliums nunmehr in eine Bilanzstörung über, da jetzt Kalium renal verloren geht (34, 76).

Der Veränderung des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels wurde immer eine Schlüsselstellung für die postoperative Krankheit zugesprochen und aus ihr eine Vielzahl anderer Symptome abgeleitet: Magen-, Darmatonien, Apathie, muskuläre Schwäche, EKG-Veränderungen bis zur Herzinsuffizienz (55, 68).

Viele Arbeitskreise bemühen sich seit langem, diese Veränderungen ursächlich zu beseitigen und die postoperative Elektrolytstörung positiv zu beeinflussen. Das Schrifttum weist viele Methoden, Vorschriften und Empfehlungen über den Elektrolytersatz auf (3, 5, 6, 12, 13, 26, 30, 55, 57, 72, 80, 98). Beim Studium dieser Literatur fallen starke Meinungsverschiedenheiten über die Art und Menge der zu substituierenden Elektrolyte und des Wassers auf; sie scheinen immer wieder den Wunsch zu fördern, neue Mittel und Methoden zu finden, die Behandlung des postoperativen Syndroms zu vereinheitlichen und schematisch zu be-

handeln. Prinzipiell besteht Einigkeit über eine möglichst begrenzte Natriumzufuhr und über die Verabreichung von isotoner Flüssigkeit in relativ großen Mengen. Jedoch ist entsprechend dem heutigen Forschungsstand die exakte Erfassung der Störung unter Berücksichtigung möglichst vieler individueller Kriterien wie allgemeiner und Ernährungszustand, Operationsverlauf, Schwere des Eingriffes, Anaesthesie und Medikation für den Erfolg der Behandlung wesentlich (5, 6, 80, 98). Als wichtigste Grundlage für die postoperative Behandlung wird in den genannten Richtlinien immer wieder die Aufstellung einer systematischen Bilanz über Elektrolyte und Wasser empfohlen (6, 7, 26, 80, 98).

In jüngster Zeit propagiert die pharmazeutische Industrie ein Mittel, mit dem besonders die postoperative zelluläre Kaliumverarmung und die sich daraus ableitbaren weiteren Störungen behoben werden sollen. Dieses Pharmakon soll Gegenstand der vorliegenden Studie sein.

B. P R O B L E M S T E L L U N G

Das Präparat "Inzellon" ist eine Mischung aus Asparaginsäure und Kalium, Magnesium, Kupfer, Zink, Mangan und Kobalt. Die ~~Asparaginsäure~~ ~~Asparaginsäure~~ ist mehr oder weniger stabil an die elektro-chemisch mehrwertigen Metalle und salzartig an Kalium gebunden. Gewichtsmäßig fällt der Hauptteil auf Kalium-, Magnesiumasparaginat, der Anteil Schwermetall-Asparaginsäureverbindung ist verschwindend klein (83 : 1). Kalium und Magnesium sind zu je 278 meq./l enthalten. Als "Tromcardin" fand Kalium-Magnesiumasparaginat schon seit einigen Jahren in der inneren Medizin Verwendung. Als "Inzellon" (früher "Intraion") wird es zur "Prophylaxe und Behandlung von postoperativen Störungen der Regulationsmechanismen des Energiestoffwechsels und von intrazellulären Entgleisungen"* auf Sympo-

*Firmenangabe

sien und im Schrifttum empfohlen. Ähnliche Präparate sind in Frankreich als Aspartate (Depat), in USA als Spartase (Wyeth) bekannt.

Die Aktionsweise dieser Substanz wird mit dem Transport der Ionen in der Bindung an Asparaginsäure nach intrazellulär beschrieben, wobei die Asparaginsäure als eine trophotrope Substanz in die Zelle gelangen, dort die Ionen entlassen und selbst stoffwechselaktivierend wirken soll (40, 59, 61, 65, 66). Pharmakologische Effekte werden von GREEFF (23) auf das bloße Zusammenwirken der Einzelkomponenten zurückgeführt.

Die Wirksamkeit von Kalium-Magnesiumasparaginat an Herz- und Kreislauf ist nach klinischen Beobachtungen, Tierexperimenten und Versuchen in vitro oft beschrieben worden (1, 18, 22, 35, 37, 47, 52, 54, 86, 89, 90). Bei Hypoxie, Rhythmusstörungen und Infarkt liegt nach den meisten Autoren eine Senkung des intrazellulären Kaliumspiegels vor, die zur Verkürzung der Repolarisationsphase des Aktionspotentials und damit zu ektopischer Herdbildung führt (2, 8, 96). Klinisch wird nach Gabe von Asparaginat eine Besserung des Myocardinfarktes (35, 37) und der Erregungsstörung (1, 62) beschrieben. Am isolierten, künstlich myocardgeschädigten, mit Kalium-Magnesiumasparaginat durchströmten Herzen erfolgt eine Normalisierung des EKG (90); die Gegenwart aller Einzelkomponenten des Präparates war für diese Versuche notwendig. Nach der Verfütterung einer cardiovascularpathogenen Diät wurde durch die Asparaginsäureverbindung eine Schutzwirkung gegen Myocardinfarkt (35), die Unterdrückung des cold pressure Reflexes und ein lokaler Hypotonus (18) beobachtet. In in vitro Versuchen wurde bei Perfusion mit Kalium-Magnesiumasparaginat im Mechanogramm eine Amplitudenzunahme festgestellt, ohne daß eine coronare Erweiterung auftrat (47, 39); GREEFF (23) zweifelt diesen Befund jedoch an. Am Herzpräparat findet GÖRÖG (22) eine Vasodilation mit lokalem Blutdruck-

abfall unter Einwirkung von Kalium-Magnesiumasparaginat. Auch $MgCl_2$ zeigte diese jedoch schneller vorübergehende Wirkung. MIES & HAMMACHER (54) benützen den genannten positiv inotropen Effekt des Asparaginats, um die günstige Beeinflussung der gegenteiligen Nachwirkung des Halothans im Tierexperiment aufzuzeigen.

GREEFF, KNIPPERS & GREEFF (23, 36) beschreiben die Toxizitätsminderung herzwirksamer Glykoside durch Asparaginat am Meerschweinchen, welche lediglich auf die Erhöhung der Kaliumaußenkonzentration zurückgeführt wird. In diesem Zusammenhang wird von einer grundsätzlichen Beeinflussung des Stoffwechsels durch Kalium-Magnesiumasparaginat berichtet (61, 62, 63) : Die Senkung des erhöhten Milchsäurespiegels, wie sie nach Myocardinfarkten, nach Behandlung mit Strophantin (51) oder bei Krebskrankheit (64) auftritt, und der Anstieg der α -Ketoglutarsäure im Blut bedeuten aufgrund der Substratanreicherung eine Aktivierung des Zitronensäurezyklus (89) mit einem beschleunigten oxidativen Abbau (60). GÖRÖG (21) dagegen findet am mit Asparaginat perfundierten Herzen eine Hemmung der Glykolyse und des Krebszyklus.

LABORIT und Mitarbeiter (42, 44, 46) beschreiben eine weitere Wirkung des Kalium-Magnesiumasparaginats: An Ratten wurde durch Schwimmbelastung und Hämorrhagie eine Hyperammoniämie ausgelöst, die durch Vorbehandlung mit Asparaginat unterdrückt wurde. Bei Hunden tritt nach Gabe von Kalium-Magnesiumasparaginat eine Senkung der Ventilation und ein Anstieg des Blutharnstoffs auf. Der Asparaginsäure soll daher die Funktion einer CO_2 - und NH_3 -Akzeption zukommen.

Die verlangsamte Kaliumelimination durch Kalium-Magnesiumasparaginat konnte GREEFF (23) in gleicher Weise auch bei Anwendung äquivalenter Kalium-Magnesium-Chloridlösungen zeigen. Für die beschriebene Minderung der Nebenwirkung saluretischer Mittel bei gleichzeitiger

Gabe von Kalium-Magnesiumasparaginat (88) dürfte die gleiche Erklärung zutreffen.

Die Bestimmung des zellulären Kaliumgehaltes in verschiedenen Organen von Ratten ergab einen intrazellulären Anstieg nach Gabe von 1 g Kalium-Magnesiumasparaginat pro kg Ratte (87). NAKAHARA (59) findet durch Kalium-Magnesiumasparaginat einen Anstieg der intrazellulären ATP-Konzentration und eine Leistungssteigerung am isolierten Gastrocnemius.

Diese vielseitigen, beobachteten oder vermuteten Wirkungen des Kalium-Magnesiumasparaginati - die teilweise noch einer kritischen Betrachtung bedürfen - erweitern den Anwendungsbereich auf die postoperative Behandlung, und vorliegende klinische Erfahrungen (25,69) wollen die angeführten Einzelwirkungen rechtfertigen und sprechen von Erfolg.

Um Aussagen über die Wirksamkeit eines Therapeutikums machen zu können, sind Untersuchungen am menschlichen Patienten mittels objektiver, reproduzierbarer Meßgrößen unerlässlich. Es ist das Ziel der folgenden Untersuchung, die effektvolle Anwendung für den postoperativen Zustand zu prüfen. Außerdem soll ein Beitrag über das Verhalten des Magnesiumasparaginati in physiologischen Milieu geliefert werden.

C. M E T H O D I K

I. B i l a n z i e r u n g

Bei unserer Untersuchung sind wir von folgender Überlegung ausgegangen:

Eine Beeinflussung des Elektrolythaushaltes durch Kalium-Magnesiumasparaginat müßte sich an einem oder mehreren der folgenden Kriterien zeigen:

- a) am Serumspegel
- b) an der Bilanz
- c) am Umsatz.

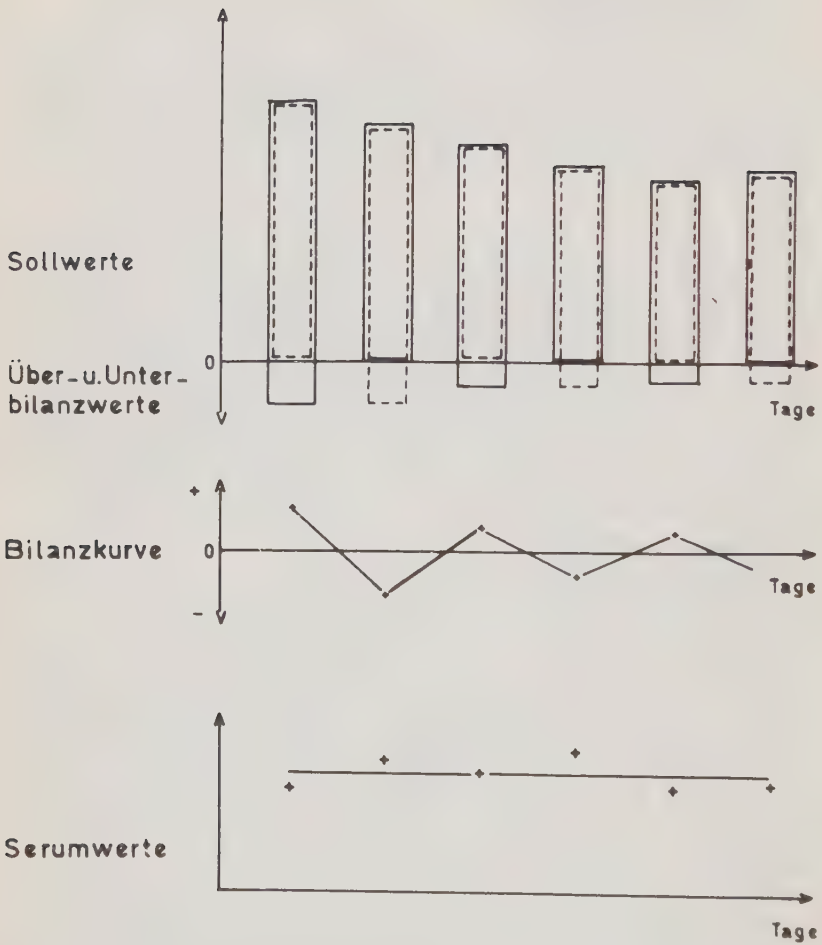
Bilanz ist die zeitlich unabhängige Differenz zwischen Zufuhr und Ausfuhr. Umsatz ist charakterisiert durch das Verhalten von Zufuhr gegenüber Ausfuhr in einer zeitlichen Periode.

Serumspegel und Ausfuhr der Elektrolyte sind willkürlich nicht auf einem konstanten Wert einstellbar und damit unter Kollektiven nicht zu vergleichen. Sie können darum allein nicht für die Wirksamkeit von Inzellon aussagen. Die willkürliche Steuerung der Zufuhr einer Elektrolytart ermöglicht es jedoch, dessen Bilanz auf einem konstanten Pegel zu halten. Wir haben daher die Elektrolytzufuhr so eingestellt, daß sie täglich quantitativ der Ausfuhr entsprach, d.h. die Bilanz der Elektrolyte Natrium, Chlorid und besonders von Kalium lag täglich annähernd bei Null.

Die Abbildung 1 zeigt die Kriterien unserer Bilanzmethode: Die Säulen stellen ineinandergesetzt die tägliche Ein- und Ausfuhr dar. Deren Subtraktion verdeutlicht die Über- und Unterbilanz, die z.B. bei Kalium in Grenzen von täglich ± 10 meq. gehalten worden ist. In der Bilanzkurve sind diese von den Sollwerten abweichenden Werte noch einmal dargestellt; sie zeigt, daß sich geringe, unvermeidliche Über- und Unterbilanzen während der Beobachtungsperiode insgesamt wiederum aufheben. Unter Berücksichtigung der Bilanzkurve stellt der Verlauf der Säulengipfel die Ausscheidungs- und damit die Umsatzcharakteristik dar, die uns gemeinsam mit dem Verlauf der Serumkonzentration über das Verhalten der Elektrolyte aussagen soll.

Größere Abweichungen von der Nullbilanzierung des Kaliums erfolgten nur, wenn ein gefährlich absinkender Serumwert dies erforderlich machte. Eine metabolische Entgleisung des Säure-Basen-Haushaltes

Abb. 1



Bei allen Bilanzdarstellg. bedeuten:

Durchgehende Linien die Zufuhr – unterbrochene
Linien die Ausfuhr der Elektrolyte

wurde durch Zusatz von Lysin- oder Argininchlorid bzw. durch Ersatz des Cl durch Lactat bzw. HCO_3^- normalisiert. Derartige Eingriffe erfolgen stets nur für einen Tag, und sie wurden am folgenden wieder ausgeglichen.

Durch diese Maßnahmen sind hinsichtlich der Bilanz vergleichbare Verhältnisse geschaffen worden, und das Kriterium Umsatz wird faßbar. Die Abwanderung eines Elektrolyten ins Interstitium oder in den intrazellulären Raum müßte unter der Bedingung der Nullbilanz am Vergleich der Serumspiegel oder der Umsätze der verschiedenen behandelten, einzeln oder in Gruppen zusammengefaßten Patienten deutlich werden. Von einer "Verschleppung" von Kalium in nennenswerter Menge in das intrazelluläre oder interstitielle Milieu durch die Einwirkung von Inzellon kann also nur dann gesprochen werden, wenn entweder die Kaliumionenkonzentration im Serum abfällt bei gleichzeitig konstant oder abfallend verlaufender Umsatz- (resp. Ausscheidungs-) kurve oder das Serumkalium in konstantem oder geringfügig schwankenden Wert bleibt bei gleichzeitigem Hinweis auf einen verminderten Kaliumumsatz (resp.-ausscheidung).

II. Auswahl der Fälle und Aufstellung der Untersuchungsgruppen

Für unsere Bilanzierungen wurden Patienten, die eine Magenresektion oder aorto-femorale Bypassoperation vornehmen ließen, zufällig ausgewählt und vom Operationsbeginn bis wenigstens zum fünften postoperativen Tag beobachtet. Das Anaesthesieverfahren und die postoperative Behandlung (Medikamente, Sonden, Ernährung und dgl.) wurden bei jedem Patienten in weitgehend gleicher Weise gehandhabt. Patienten mit bekannten Begleiterkrankungen oder solche, bei denen während der Beobachtungsperiode unsere Untersuchung störende Komplikationen (Relaparo-

tomie, Diarrhoe, Infektion, Herz-, Kreislaufstörung, Nephrose, u.ä. auftraten, wurden von der Versuchsreihe ausgeschlossen. Somit können annähernd gleiche Versuchsvoraussetzungen angenommen werden.

Die 34 in diesem Sinne vergleichbaren Patienten wurden je nach Dosierung von Inzellon in drei Gruppen eingeteilt, wie es die Tabelle 1 zeigt.

GRUPPEN		I N Z E L L O N *)i.v.					
		intra op.		post op.		tgl. post op.	
		ml	meq K ⁺	ml	meq K ⁺	ml	meq K ⁺
I	Kontrollen	0	0	0	0	0	0
II	Magenop.	30	8,2	20	5,6	40	11,1
	Bypassop.	0	0	30	8,2	40	11,1
III	Magenop.	125	34,7	125	34,7	50 - 100 % des gesamten K ⁺ des Verlustes durch Inzellon ersetzt.	
	Bypassop.	0	0	250	69,4		

Tabelle 1.

Die Patienten der Gruppe III erhalten also die höchsten Dosen von Inzellon. Die Menge für einen postoperativen Tag richtet sich bei ihnen nach der Menge der täglichen Kaliumzufuhr, die teils oder vollständig durch Inzellonkalium ersetzt wurde. Wegen des Bilanzprinzipes müssen diese Zahlen daher variieren. Bei der Gruppe II wurde von vornherein erwartet, daß die geringe, als Inzellon zugeführte Menge von Kalium in jedem Fall ausgeschieden wird.

Innerhalb der einzelnen Gruppen werden die Patienten folgendermaßen verteilt (Tabelle 2):

*) 10 ml Inzellon enthalten:
 500mg Magnesiumasparaginat
 500 " Kaliumasparaginat = 2,775 meq K⁺
 Schwermetall-Asparaginsäureverbindungen in der
 Menge von insgesamt 12mg Schwermetallasparaginat.

Gruppe	Anzahl			Durchschn. Alter	aorto-fem. Bypass	Bill-roth I	Bill-roth II	Ga-strek-tomie
	total	♂	♀					
I	14	11	3	47.9 J.	2	2	7	3
II	6	5	1	45.5 J.	2	1	3	0
III	14	10	4	47.8 J.	2	2	9	1

Tabelle 2

Die Anzahl der Patienten in der Gruppe II blieb niedrig, weil sich hier sehr bald eine Wirkung von Inzellon in der angegebenen Dosierung nicht zeigte.

III. U n t e r s u c h u n g s t e c h n i k

Alle Patienten wurden während der Beobachtungsperiode auf der chirurgischen Wachstation belassen, von informierten Schwestern und hinsichtlich der Bilanzierung von mir selbst betreut. Mit Operationsbeginn wurde für die Zeit der Beobachtung ein Urethralkatheter eingeführt. Magenoperierte hatten bis wenigstens zum dritten postoperativen Tag eine Magensonde; gelegentlich war eine Wunddrainage notwendig. Für Blutprobenentnahme und Infusionen wurden in den meisten Fällen Vena-Cava-Katheter, sonst Braunülen in die Kubitalvene gelegt, zur Blutgasbestimmung die A. femoralis punktiert.

Die in einer 24 Stunden Periode gelieferten Ausscheidungen wurden seit Operationsbeginn peinlich genau gesammelt; Flüssigkeitsmenge und ihr Gehalt an Natrium, Kalium und Chlorid erfaßt und qualitativ und quantitativ über die folgenden 24 Stunden gleichmäßig verteilt dem Patienten wieder zugeführt (Abbildung 2).

Urin und Magensaft wurden in direkt an die Sonden angeschlossenen Plastikbeuteln, Drainageflüssigkeit in den üblichen Flaschen quantitativ erfaßt. Auf die Sammlung von Stuhl wurde verzichtet, weil der Stuhlgang in der Regel erst

Abb. 2

Anästhesieabteilung
der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin
im Städt. Krankenhaus Westend

Patient Nr. 43

Datum 3.7.1966

Gruppe III

Name: D.

Vorname: Emma

Alter: 54 J.

Nr. 4. Tag Diagnose: Billroth II

Station:

Zeit	Infusionen	ml	K	Na	Cl	Ca	Lactat HCO	Lysin NH ₂ -Gew. endogen	Gramm				Kalo- rien- menge	Zusätze
									KH	E	Fett	Alk.		
8 bis	Laevulose	500												
	5 %													
16 h	+ Inzellon	40	10,8											
16 bis	Laev. 5 %	500		20	20									
24 h	+ Elektr.	45			25			25						
24 bis	Laev. 5 %	450		20	20									
	+ Elektr.	40			20			20						
8 h	+ Inzellon	50	13,5											
	Braun's oral	400	18,5	54	7,2									
	Gesamtbilanz													
	vom 3. Tag	+350	+0,6	+0,7	-2,8									
Zufuhr:		2515	434	461	894									
Ausfuhr:														
	Urin	2020	44,5	48,5	88,3									
	Magen	/												
	Drainage	/												
	Stuhl	/												
	Persp. ins.	700												
		ml	K	Na	Cl	Ca			KH	E				
		2720												
Gesamtbilanz:		200	11	24	11									

Zusätzliche Verordnungen:

drei Tage nach der Operation funktioniert, und per os verabreichte Elektroyte (zumindest Kalium) vollständig resorbiert werden (34). Patienten, die massive Diarrhoen bekamen, wurden von der Beobachtung ausgeschlossen. Gelegentlich aufgetretene Emesis konnte ebenfalls in der Bilanz berücksichtigt werden, da die Patienten dazu angehalten waren, dafür bereitgestellte Schalen zu benutzen. Die Flüssigkeitsmenge durch perspiratio insensibilis wurde bei allen Patienten unabhängig von der Außentemperatur mit 700 ml geschätzt.

Die Ernährung der Patienten erfolgte postoperativ zunächst durch Infusionen gemäß den Angaben und Vorschlägen von SCHWAB & KÜHNS (80), CARSTENSEN (7) und ECKART & ODUAH (13). Es wurde auf eine Kalorienzufuhr je nach Ernährungssituation des Patienten geachtet; Wasser- und Elektrolytersatz erfolgten in einer im Sinne der Bilanz erforderlichen Weise. Bei Nachblutungen konnten wir uns auf elektrolytfreie Plasmaexpander beschränken; prospektiv erfolgte bereits intraoperativ ein großzügiger Blutersatz. Die dabei zugeführten Elektrolyte wurden vernachlässigt. Frühestens vom dritten postoperativen Tag an wurde die parenterale Ernährungsweise sukzessiv verlassen und der vom Patienten gewünschten Nahrungsaufnahme allmählich nachgekommen. Das beeinflusste die Bilanz keineswegs störend, da standardisierte Nähr- und Trinklösungen verwendet wurden, (Braun's oral, Liquisorb, Biosorbin*) deren Elektrolyt- und Flüssigkeitsmenge in gleicher Weise bilanziert werden konnten.

Im folgenden werden weitere untersuchte Parameter aufgeführt. Sie haben teils keinen direkten Einfluß auf die Bilanzstudie, können aber deren Aussagekraft unterstützen. Außerdem sollten von ihnen Hinweise auf weitere Elektrolyt- und Stoffwechselbeeinflussungen durch Inzellon erwartet werden. Prae-, intra-, postoperativ und daran anschließend in Abständen von 24 Stunden wurden für wenig-

*) Firmennamen

stens fünf Tage Blutproben entnommen zur Bestimmung der Serumelektrolyte Natrium, Kalium, Chlorid und des Erythrozytenkaliums. Da durch Inzellon besonders in der Gruppe III beträchtliche Mengen Asparaginsäure zugeführt wurden, erschien es sinnvoll, auch den N-Stoffwechsel zu beobachten. Daher wurden gesamt-N im Urin, Harnstoff-N und Protein des Serums bestimmt. Die Blutgase wurden registriert, um geringe Abweichungen im Säure-Basen-Haushalt auszugleichen oder gegebenenfalls die Beobachtung abubrechen. Aus diesem Grund wurden auch der Verlauf von Blutdruck, Temperatur und das rote Blutbild verfolgt.

IV. A n a l y s e n t e c h n i k

Die Bestimmung von Natrium und Kalium im Urin, Serum und in den Sekreten erfolgte mittels Flammenphotometer Eppendorf. Es wurden Doppelbestimmungen und Kontrollen mit Lösungen bekannter Konzentrationen durchgeführt. Chlorid wurde mit Merkurinitrat titriert (31). Die Blutproben wurden durch eingetrocknetes Heparin ungerinnbar gemacht und die Zellen sofort nach Entnahme abgetrennt. Das Erythrozytenkalium wurde aus der Formel

$$K_e = \frac{100}{HK} \times (K_v - K_s) + K_s$$

ermittelt; dabei ist HK = Hämatokrit, K = Kaliumkonzentration, Indizes: v = Vollblut, s = Serum, e = Erythrozytenmasse. Das Kalium im Vollblut läßt sich flammenphotometrisch feststellen, da bei Herstellung des Ansatzes eine vollständige osmotische Zellhämolyse erfolgt. P_{CO_2} , Standard-Bikarbonat und pH wurden nach der Methode Astrup ermittelt. Die Werte des Harnstoff-N, des Proteins und des Gesamt-N im Urin wurden wie die übrigen Daten den Angaben der Routineuntersuchungen entnommen.

V. A u s w e r t u n g d e r D a t e n

Die individuellen Werte der untersuchten Parameter wurden für normal verteilt gehalten. Diese Annahme war verantwortlich für die Bedingungen der angewendeten statistischen Regeln. Es wurden die Mittelwerte bestimmt und ihre Unterschiede zwischen den Gruppen im t-Test unter Zugrundelegung der Null-Hypothese auf Signifikanz geprüft. Für den Signifikanzgrad α ($\alpha = P_{(t)}$, das ist die Wahrscheinlichkeit einer Nichterfüllung der Hypothese, daß zwei beliebige Mittelwerte gleich sind, wenn sie tatsächlich gleich sind) wurden für den Zwei-Seiten-Test 1 % (= 0,005) und 5 % (= 0,025) angenommen (10).

Sämtliche Berechnungen erfolgten mittels eines Computers der Western Reserve University, Cleveland/Ohio (Speicher: EXEC III, Feb. 16, 1967).

D. E R G E B N I S S E

Da wir alle Patienten den gleichen Voraussetzungen und Versuchsbedingungen unterwarfen, führen wir die Ergebnisse der einzelnen Parameter durch Mittelwerte an. Jedoch sollen auch die Befunde der Einzelfälle bewertet werden.

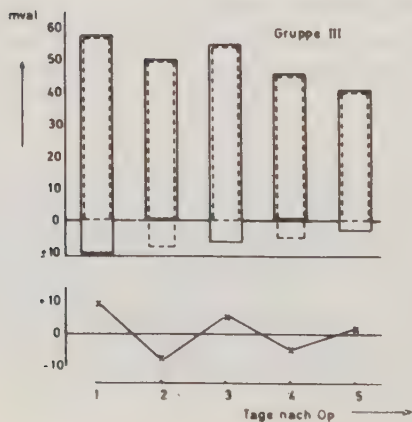
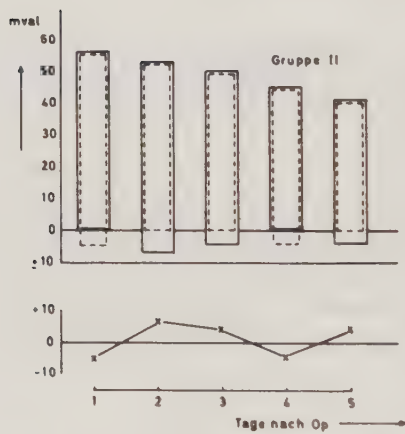
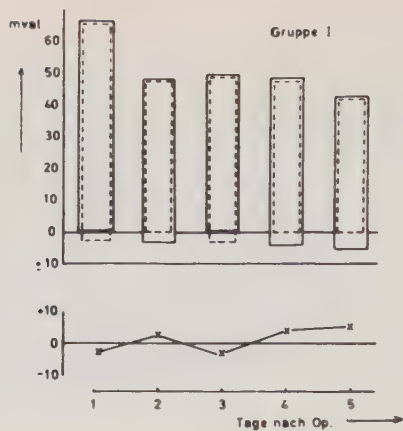
I. K a l i u m

1.) Bilanz

Für den Kaliumhaushalt konnten wir die angestrebte Nullbilanzierung erzielen. Damit wird die Größe "Kaliumumsatz" faßbar und in Abbildung 3 als eine Funktion der Kaliumausscheidung (oder gleichberechtigt der Zufuhr) in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt.

Aus technischen Gründen ist der 100%ige Ersatz des ausgeschiedenen Kaliums kaum möglich und wir müssen Schwankungen der Bilanzkurven um ± 10 meq/l in Kauf nehmen. Höhere Schwankungen traten in der Gruppe I in zwei, in der Gruppe III in vier Fällen auf. Sie waren stets nur für einen Tag vorhanden, da sie am folgenden durch Gegenmaßnahmen ausgeglichen wurden. Sie sind zufällig und beeinflussen - wie zu ersehen - eine Mittelwertaufstellung der einzelnen Gruppen keineswegs.

Abb. 3
Kaliumumsatz



Die Abbildung 3 zeigt das mittlere Verhalten des Kaliums der in Gruppen zusammengefaßten Patienten, Die Umsatzkurven haben bei einer Bilanzschwankung von max.* 10 meq/l bei allen drei Gruppen mit zunehmender Zahl an postoperativen Tagen eine gleichbleibende oder geringfügig abnehmende Tendenz. Abweichungen von diesem Verlaufstyp traten im Sinne einer zunächst zunehmenden, dann abnehmenden Umsatzcharakteristik im einzelnen in der Gruppe I ein-, Gruppe II zwei-, Gruppe III dreimal auf. Statistisch zeigte die mittlere tägliche Kaliumausscheidung (resp. die -zufuhr) zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Damit kann eine Änderung des Umsatzes durch Inzellon nicht sicher angenommen werden.

2.) Serum

Beim Vergleich der durchschnittlichen Gruppenkaliumserumspiegel befand der Computer ebenfalls an keinem Tag einen signifikanten Unterschied, wie auch die Abbildung 4 vermuten läßt. Bei der Betrachtung der Einzelfälle läßt sich eine abfallende, gleichbleibende oder aufsteigende Tendenz des Kaliumserumspiegels während der Versuchsperiode verfolgen, wie aus der Tabelle 3 zu ersehen ist.

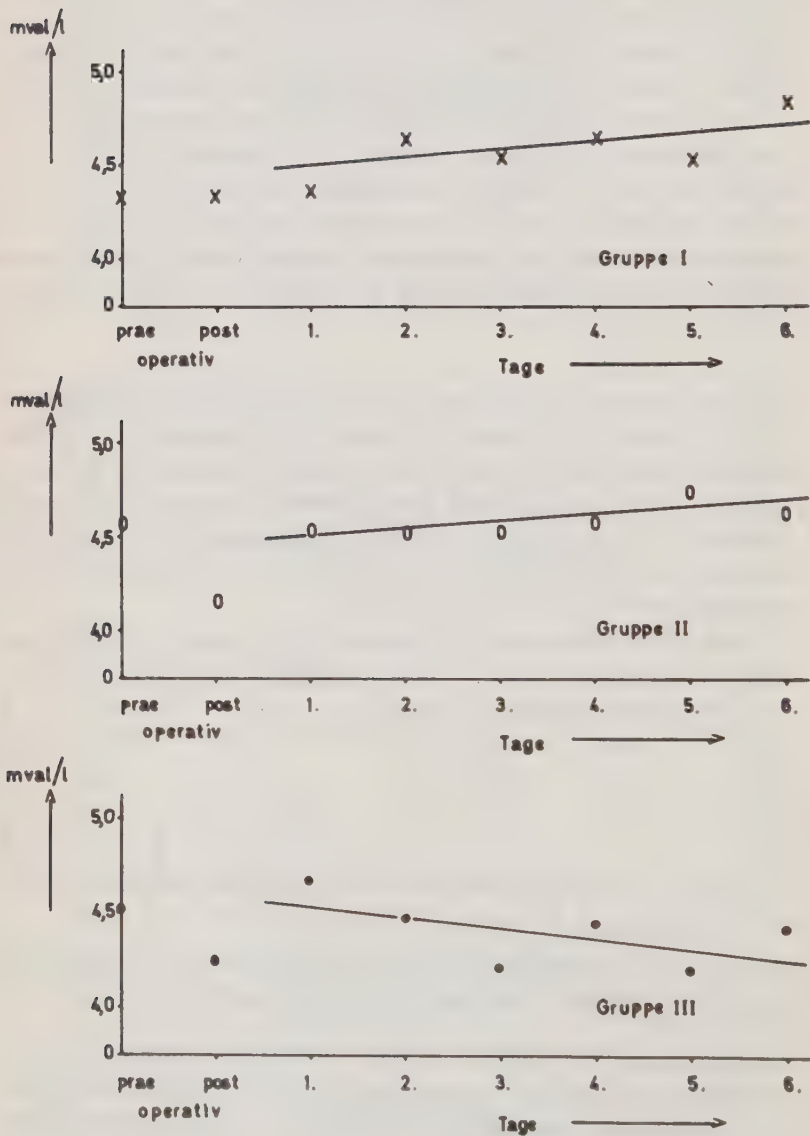
Verhalten des K-spiegels	Zahl der Patienten aus Gruppe		
	I	II	III
→	6	2	4
↓	1	1	8
↑	4	3	0
?	3	0	2

Tabelle 3

In 5 von den 34 Fällen sind die Streuungen der Meßwerte zu erheblich, um eine Tendenz eindeutig festzustellen.

Zur Abklärung der Frage, ob die in der Besprechung der Methodik angeführten Voraussetzungen für ein Verschwinden von Kalium aus dem Extrazellulärraum im einzelnen erfüllt wurden, sollen die 12 dafür in Frage kommenden Patienten der Gruppe III (Serumspiegel → oder ↓) einzeln betrachtet

Abb. 4 Durchschnittliches Verhalten der
Kaliumserumwerte



werden: in 5 dieser 12 Fälle findet sich tatsächlich eine zeitlich übereinstimmende, abnehmende Umsatzcharakteristik. Hinsichtlich der Inzellondosierung nahmen diese Patienten keine Sonderstellung ein. Da unter den 7 Fällen der Gruppe I mit gleichbleibendem oder abfallendem Kaliumspiegel bei 4 Patienten entsprechend ein gleichzeitig absinkender Umsatz zu erkennen ist, muß der Befund als zufällig gedeutet werden.

3.) Erythrocyten.

Einige Autoren (19,71,87) beschreiben das Verhalten von Elektrolyten in den roten Blutzellen. Sie haben uns ermutigt, den Kaliumgehalt in den Erythrocyten unserer Patienten zu bestimmen. Dabei sind wir uns bewußt, daß Blutkörperchen keineswegs als repräsentativ für Zellen oder Gewebe in dieser Hinsicht gelten können (vgl.dagegen RIECKER, 75). Wie die Abbildung 5 zeigt, liegt im mittleren Kaliumgehalt bei den einzelnen Gruppen kein Unterschied vor. Die Verschleppung von Kalium durch Inzellon in die Erythrocyten des Menschen kann daher abgelehnt werden.

II. N a t r i u m

1.) Bilanz

Da zunächst für den Natriumhaushalt keine wesentlichen Einflüsse durch Inzellon zu erwarten waren, haben wir die Bilanzierung nicht so genau vorgenommen wie von Kalium, so daß die Bilanzkurven gelegentlich größere Schwankungen aufweisen.

Beim Vergleich der mittleren Ausscheidungen der Gruppen als eine Äußerung des Natriumumsatzes zeigt sich unter Berücksichtigung der Bilanzkurven keinerlei Unterschied (Abbildung 6). Auch bei Beurteilung der Individuen fallen keine vergleichbaren Differenzen zwischen den Gruppen auf. Die ausgeschiedenen Natriummengen sind von Patient zu Patient sehr schwankend; es läßt sich aber feststellen,

Abb. 5 Durchschnittliches Verhalten des
Erythrozyten-Kaliums

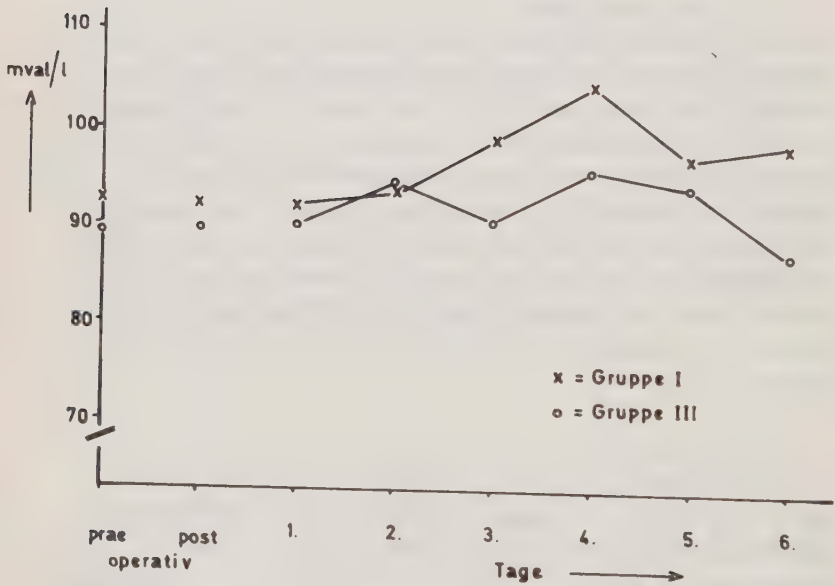
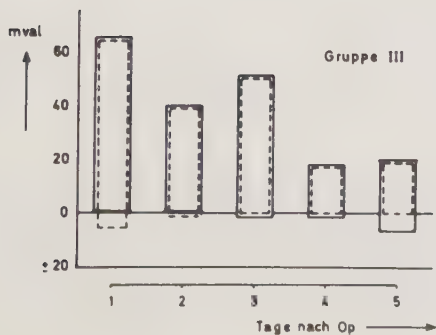
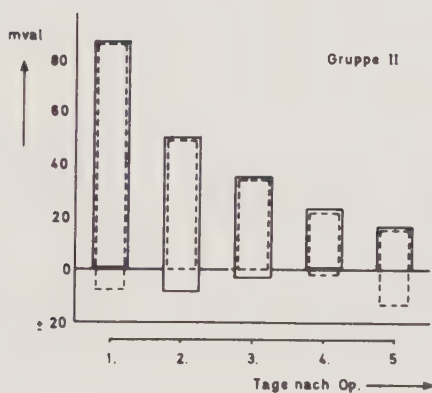
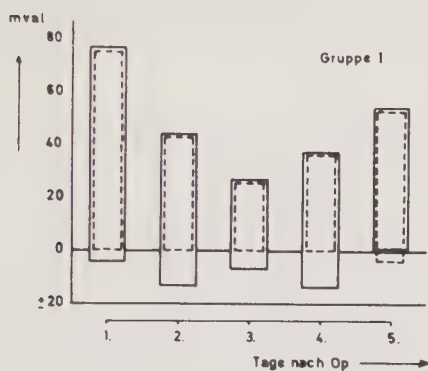


Abb. 6 Natriumumsatz



daß sie während der postoperativen Periode in keinem Fall kontinuierlich zunehmen, sondern sich meist abfallend verhalten.

2.) Serum

Unerwartet zeigte sich uns eine Änderung des Natriumserumspiegels unter Wirkung von hohen Inzellondosen. Abbildung 7 zeigt die Mittelwerte des Serumnatriums pro Tag der jeweiligen Gruppe. Der Vergleich zwischen Gruppe I und III zeigt:

1. Die Ausgangswerte der Aufstellungen liegen in gleicher Höhe.
2. Der Natriumspiegel hat bei Gruppe I eine abfallende, bei Gruppe III eine ansteigende Tendenz.
3. Patienten der Kontrollgruppe haben während der Beobachtungsperiode durchschnittlich höhere Natriumwerte im Serum als die mit Inzellan behandelten Patienten. Dieser Befund konnte statistisch gesichert werden: Der Unterschied zwischen Gruppe I und III ist am 1.Tag zu je 1 % ($P_{(t)} = 0,005$), am 3. und 4. Tag zu je 5 % ($P_{(t)} = 0,025$) signifikant.

Ein signifikanter Unterschied der Serumwerte besteht an den gleichen Tagen auch zwischen Gruppe III und II. Ein abfallendes oder aufsteigendes Verhalten kann bei Gruppe II nicht sicher festgestellt werden.

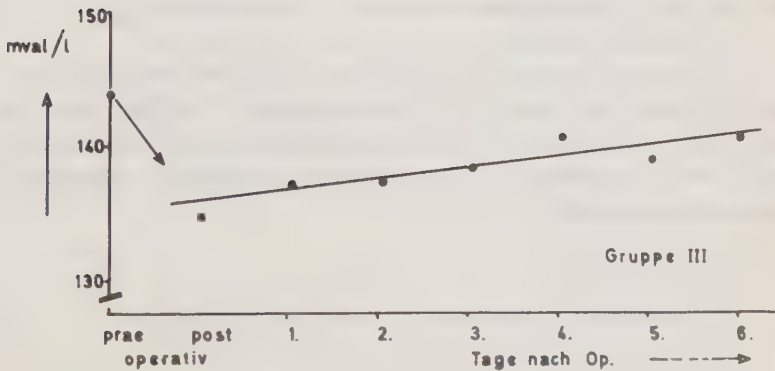
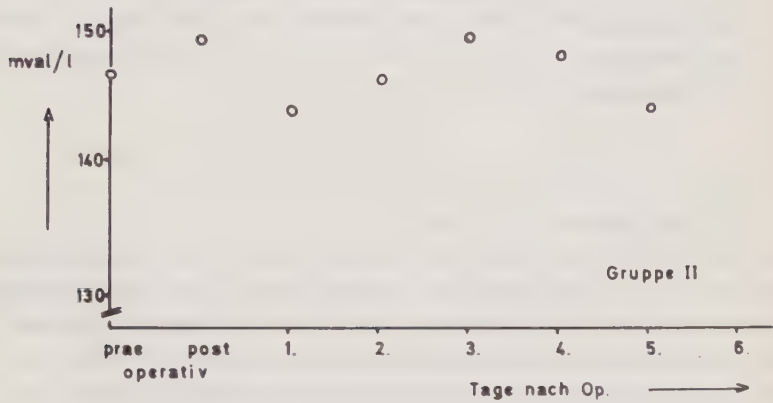
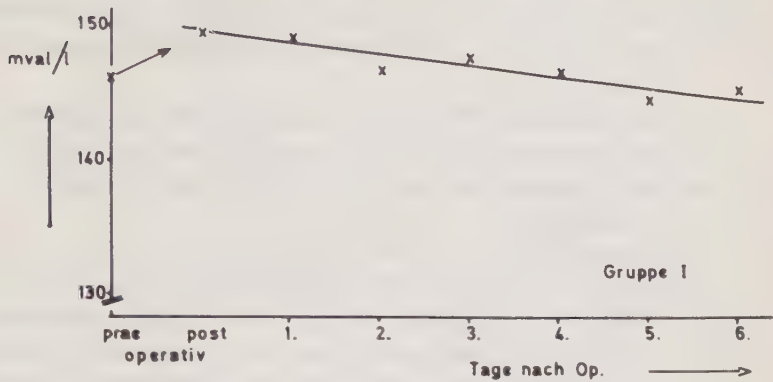
Dieser Befund aus den Mittelwerten bestätigt sich auch bei Aufstellung der Einzelfälle in der Tabelle 4.

Verhalten des Na-spiegels	Zahl der Patienten aus Gruppe		
	I	II	III
↓	8	1	1
→	4	0	6
↑	0	3	7
?	2	2	0

Tabelle 4

Die mit Inzellan behandelten Patienten erfahren also unmittelbar postoperativ eine Senkung der Natriumwerte im Serum; diese verlaufen in den folgenden Tagen ansteigend. Patienten der Kontrollgruppe dagegen verhalten sich entsprechend dem klinischen Bild eines sekundären Hyperal-

Abb. 7 Durchschnittliches Verhalten der Natriumserumwerte



dosteronismus mit hier deutlich postoperativ gesteigerter Natriumretention. Eine erhöhte Schweißabsonderung ist unter Gabe von Inzellon nie beobachtet worden; die Temperaturkurven unserer Patienten sind nicht signifikant unterscheidbar.

Eine Sicherung und Klärung dieses Befundes kann durch unsere Untersuchungsmethodik nicht gegeben werden, weder unter Berücksichtigung der Individuen noch durch Aufstellung von Mittelwerten.

3.) Natrium-Kalium-Quotient im Urin.

Die Abbildung 8 zeigt den Verlauf der Natrium-Kalium-Quotienten im Urin, berechnet aus den mittleren Ausscheidungswerten der untersuchten Gruppen I und III. Es besteht kein Unterschied, womit die Aussage unserer Umsatzcharakteristika für Natrium bestätigt wird. Es erhebt sich die Frage, wohin das bei Inzellon behandelten Patienten im Serum verschwundene Natrium gelangt ist.

III. Weitere Blutparameter

1.) Chlorid

Das Chlorid verhält sich in seinem Umsatz als Ionenpartner des Natriums in entsprechend gleicher Weise. Der Verlauf der täglichen Ausscheidungswerte und damit der Umsatz ist dem des Natriums gleichartig, und er unterscheidet sich zwischen den Gruppen nicht. Die Serumwerte bleiben im Gegensatz zu Natrium von Inzellon unbeeinflusst. (Abbildung 9)

2.) Säuren- Basen

Die Mittelwerte der Patientengruppen von pH, Std. HCO_3^- und P_{CO_2} sind in Tabelle 5 zusammengefaßt. Es läßt sich an keinem Tag ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen I und III erkennen. Dazu sind die Streuungen der Einzelwerte zu erheblich.

Abb. 8.

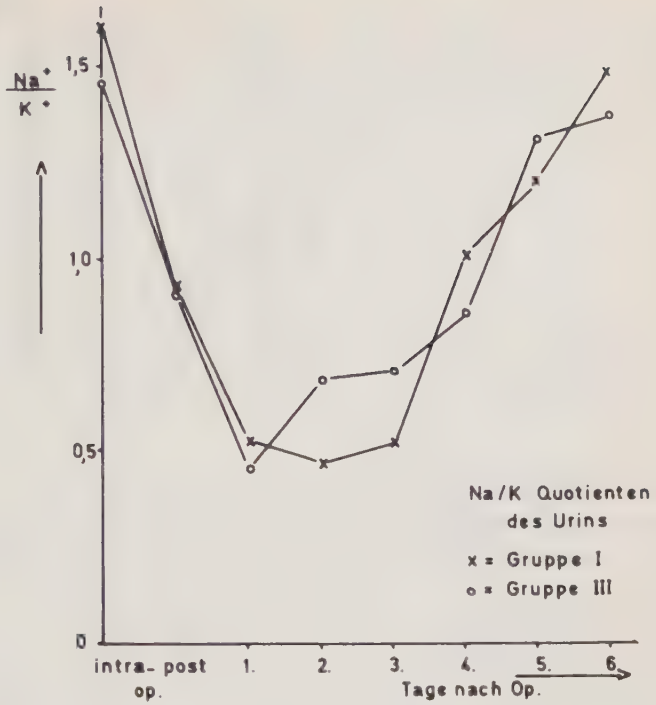
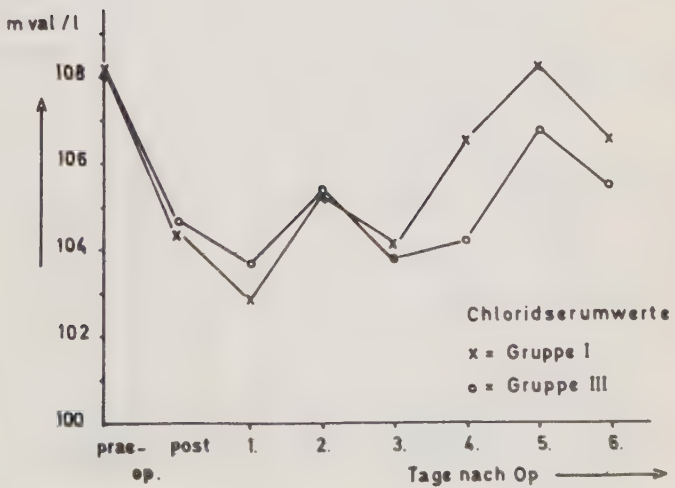


Abb. 9



Parameter:	pH		Std.HCO ₃ ⁻ meq/l		P _{CO2} mmHg	
Gruppe:	I	III	I	III	I	III
praeop.	7.40	7.40	21.1	21.0	39.8	37.9
postop.	7.33	7.36	17.4	21.1	29.1	37.7
1. Tag	7.45	7.45	20.7	23.4	24.1	29.3
2. Tag	7.40	7.47	19.9	23.4	28.5	28.7
3. Tag	7.42	7.48	20.9	25.2	25.8	31.7
4. Tag	7.46	7.43	22.7	23.4	25.2	33.4
5. Tag	7.43	7.43	20.9	22.1	22.6	36.7
6. Tag	7.53	7.44	19.7	21.8	32.7	37.3

Tabelle 5

IV. S t i c k s t o f f

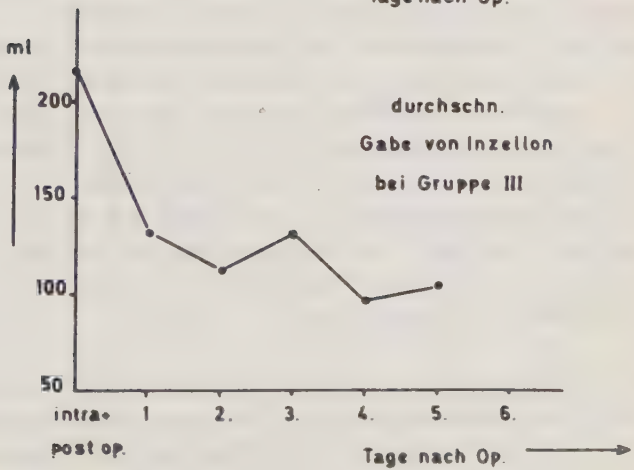
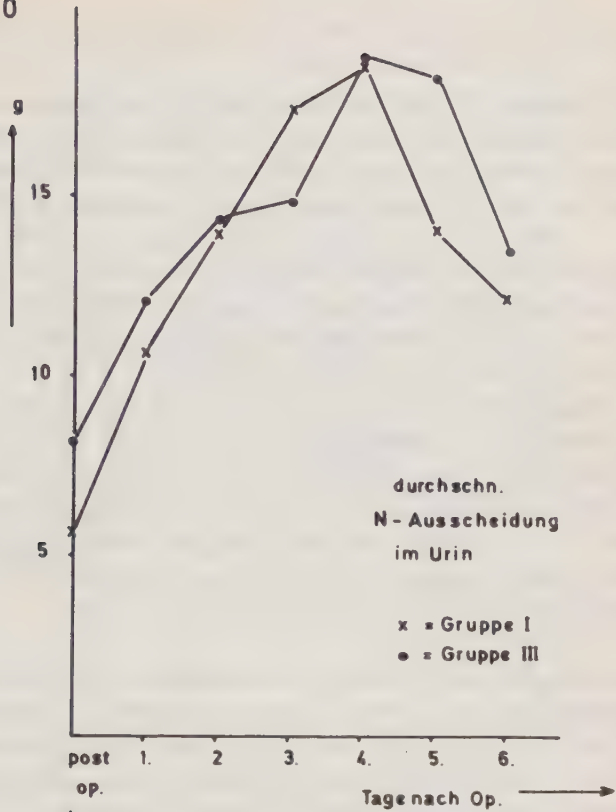
Da wir den Patienten der Gruppe III mitunter beträchtliche Mengen an Inzellon infundiert haben, lag die Vermutung einer Beeinflussung des N-Stoffwechsels nahe (Inzellon enthält 0.4156 Mol/l Asparaginat). Wir haben daher den N-Haushalt beobachtet. Auch hierfür stellen sich in keiner Weise signifikante Unterschiede im Vergleich mit unbehandelten Patienten heraus. Die N-Ausscheidung erfolgt quantitativ bei beiden Gruppen gleichartig; die Menge verabreichten Inzellons steht in keiner Beziehung zum Stickstoffgehalt des Urins (Abbildung 10).

Unter den Serumwerten findet sich im Durchschnitt ein gering erhöhtes Harnstoff-N und eine Neigung zu abfallenden Proteinwerten unter Behandlung mit Inzellon (Tabelle 6).

Parameter:	Serum-			
	Harnstoff-Nmg%		Proteine g%	
Gruppe:	I	III	I	III
1. postop. Tag	20.0	21.7	6.81	6.58
2. postop. Tag	22.3	27.8	6.25	6.59
3. postop. Tag	22.2	30.7	6.69	6.16
4. postop. Tag	26.1	29.7	6.51	6.29
5. postop. Tag	25.8	24.8	6.77	5.85
6. postop. Tag	24.3	23.8	6.62	5.80

Tabelle 6

Abb. 10



V. K l i n i s c h e r V e r l a u f

Der klinische Verlauf der postoperativen Phase unserer beobachteten Patienten wird im folgenden anhand einiger Parameter verglichen, dabei soll die subjektive Bewertung von Patienten oder Pflegepersonal nicht berücksichtigt werden.

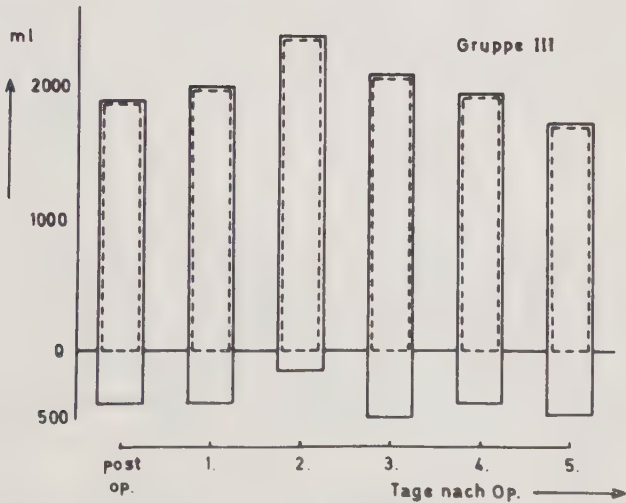
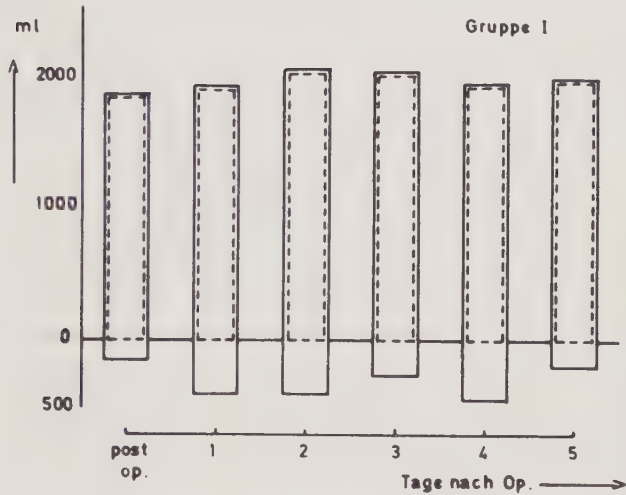
Auf Grund der geforderten Eigenschaften des Inzellons, K^+ nach intrazellulär zu "verschleppen", wurde eine Besserung der zum postoperativen Symptomenkomplex gehörenden Magen-Darmatonie beobachtet (29, 61, 69, 87).

Unseren Protokollen läßt sich diesbezüglich entnehmen, daß bei den insgesamt 44 beobachteten Patienten der Stuhlgang bereits am dritten Tag in normaler Weise funktionierte, nachdem zuvor bei allen konservative Hilfsmittel (entweder Laxantien oder Einläufe oder beides) angewendet wurden. Abweichungen von dieser Regel traten bei Inzellon behandelten Patienten nicht auf.

Ein Überblick des Flüssigkeitshaushaltes zeigt keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die Urinbildung erfolgt bei den Individuen in der Regel in typischem Verlauf einer unmittelbar postoperativen oligurischen Phase und einer darauf folgenden Poliurie, die am 2., 3. oder 4. Tag nach der Operation ihr Maximum erreicht. Es läßt sich keine Relation zwischen der Elektrolytausscheidung und der Urinquantität oder der spezifischen Gravität des Urins feststellen. Die Abbildung 11 zeigt die durchschnittliche Gesamtflüssigkeitsausfuhr (Urin + Wunddrainage + perspiration ins. + Magensaft etc.) gegenüber der Zufuhr. Die Bilanzkurve verläuft jeweils im Positiven bei ca. 350 ml, daher ist ein Vergleich möglich, der jedoch keine Unterschiede zwischen Gruppe I und III zeigt.

Schließlich sei noch erwähnt, daß bei allen Patienten die parenterale Ernährung mit dem Ende des Magensaftrefluxes zugunsten einer langsam zunehmenden oralen Ernährung aufge-

Abb. 11 Wasserbilanz (Gegenüberstellung von totaler Flüssigkeitszufuhr zu Zufuhr.)



Es bedeuten . Durchgehende Linien die Gesamtzufuhr
unterbrochene Linien die Gesamtausfuhr
der Flüssigkeit

geben wurde und spätestens am 5.Tag eine breiige Vollkost - anstelle unserer Elektrolyt-Standard Diät - ohne weiteres möglich wäre. Eine frühere Aufnahme der oralen Ernährung war bei Inzellon behandelten Patienten nicht möglich.

E. ÜBER DAS MAGNESIUM - ASPARAGINSÄURE - CHELAT

Einige Autoren beschreiben die Wirkungsweise von Inzellon auf Grund des chemischen und biochemischen Verhaltens seiner Bestandteile Kalium- und Magnesiumasparaginat (21, 22, 25, 42 - 44, 61 - 65). Aus der mit $10^{2.43} = 269$ angegebenen Stabilitätskonstante des Magnesiumasparaginate wird ein im intrazellulären Raum langdauernder Effekt des Inzellons abgeleitet. GREEFF (23) weist darauf hin, dass das Kaliumasparaginat in der Präparation von Inzellon in fast völlig dissoziiertem Zustand vorliegt.

Es soll kurz darauf eingegangen werden, wie sich das Chelat aus Asparaginsäure und Magnesium im biologischen pH-Bereich und in therapeutisch verwendbaren Präparaten in Wirklichkeit verhält. Das Chelat Magnesiumasparaginat ist charakterisiert durch seine Komplexbildungs- (Stabilitäts-) konstante

$$K_{MgA} = \frac{[MgA]}{[Mg^{++}] [A^{2-}]} = 10^{2.43} \quad (53),$$

die die Lage des Reaktionsgleichgewichtes beschreibt. Die Asparaginsäure als Komplexbildner wird in molarer Konzentration $[A^{2-}]$ angegeben. Sie repräsentiert nicht die Konzentration der gesamten Asparaginsäure, sondern nur den nicht protonierten (also völlig dissoziierten) Anteil, $[MgA]$ bezeichnet die Konzentration des Chelats. Da die Konstante für die Dissoziation des zweiten Protons der Asparaginsäure

$$K_2 = \frac{[HA]}{[H^+] [A^{2-}]} = 10^{-9.62} \quad (53)$$

ist, läßt sich leicht abschätzen, daß bei physiologischem pH = 7.4 weniger als 1% völlig dissoziiert (d.h. unprotoniert) ist und für die Chelatbildung zur Verfügung steht.

Ein Beweis, daß die Chelatkonzentration bei physiologischem pH sehr gering ist, läßt sich durch mathematische Berechnung der Komplexbildungskonstante für z.B. das pH von 7.0 nach CHABEREK & MARTELL (8) und SIEGMUND (82) erbringen: Die Stabilitätskonstante bei pH = 7 (K'_{MgA}) wird errechnet nach Berichtigung der oben genannten K_{MgA} um den Faktor α :

$$K'_{MgA} = \frac{K_{MgA}}{\alpha} \quad (82).$$

Bedeutend K_1 und K_2 die Gleichgewichtskonstanten der Dissoziationsstufen der Asparaginsäure (= Aciditätskonstanten), dann ist

$$\alpha = \frac{[H^+]^n}{K_1 \times K_2 \dots n} + \frac{[H^+]^{n-1}}{K_2 \dots n} + \frac{[H^+]}{n+1} + 1 \quad (8)$$

K_1 und K_2 sind folgendermaßen definiert und wurden für die Asparaginsäure bei 25° C und einer Ionenstärke von $\mu = 0.1$ gemessen (53)

$$K_1 = \frac{[H_2A]}{[H^+][HA^-]} = 10^{-3.67}$$

$$K_2 = \frac{[HA^-]}{[H^+][A^{2-}]} = 10^{-9.62}$$

$$\alpha = \frac{(10^{-7})^2}{10^{-3.7} \times 10^{-9.6}} + \frac{10^{-7}}{10^{-9.6}} + 1 = \sim 10^{2.62}$$

Das Magnesiumchelate der Asparaginsäure hat also bei einem pH = 7 die Stabilitätskonstante

$$K'_{MgA} = \frac{K_{MgA}}{\alpha} = \frac{10^{2.43}}{10^{2.62}} = 10^{-0.2} = 0.63$$

Die effektive Konzentration des Magnesium-Asparaginsäure-Chelats in der Präparation des Inzellons bei pH = 7

ist von der Konzentration des Chelatbildners $[A^{2-}]$ und der des Ions $[Mg^{++}]$ abhängig:

$$[MgA] = K'_{MgA} \times [Mg^{++}] \times [A^{2-}]$$

Nach SIEGMUND (8) ist

$$[A^{2-}] = \frac{[A_{total}]}{\alpha}$$

d.h. die Konzentration des Chelatbildners entspricht der Gesamtkonzentration des nicht an Metall gebundenen Chelatbildners, korregiert um den pH-abhängigen Faktor.

Inzellon hat die Konzentration von:

$$\begin{aligned} \text{Asparaginsäure: } & 4.165 \times 10^{-1} \text{ mol/l} \\ \text{Magnesium} & : 1.387 \times 10^{-1} \text{ mol/l.} \end{aligned}$$

Es ist also:

$$\begin{aligned} [MgA] &= K'_{MgA} \times [Mg^{++}] + \frac{[A_{total}]}{\alpha} \\ \frac{[MgA]}{[Mg^{++}]} &= 10^{-0.2} \times \frac{4.165 \times 10^{-1}}{10^{2.6}} \\ \frac{[MgA]}{[Mg^{++}]} &= 4.165 \times 10^{3.82} = 6.31 \times 10^{-4} \end{aligned}$$

Das molare Verhältnis von Magnesium-Asparaginsäure-Chelat zu Magnesiumionen ist demnach 1 : 63 100 (genau fallen auf 1 Chelatmolekül 63 099 Ionen!). Im Präparat Inzellon liegen also bei einem annähernd physiologischen pH von 7.0 0.016% des Gesamt-magnesiums, das sind 4.45 meq/l Mg^{++} , und 0,08% der Gesamtasparaginsäure, das sind 2.22 mMol/l, als Chelat vor.

Die Ionenkonzentration des Magnesiums läßt sich heute viel einfacher mit dem kostspieligen Hilfsmittel einer Divalent Cation Activity Electrode messen.

Bei der therapeutischen Anwendung von Inzellon muß weiter-

hin berücksichtigt werden, daß die hypertone Lösung in größeren Mengen, wie es für den postoperativen Gebrauch empfohlen wird, verdünnt werden muß und daß schließlich durch ihre Verteilung auf ca. 5 l Blut eine weitere Konzentrationsminderung entsteht.

Die Behauptung, daß Magnesiumionen und Asparaginsäure in Form des nach außenhin neutralen Chelats leicht und in nennenswerter Menge nach intrazellulär gelangen (25, 43, 59, 61 62, 69, 87), muß also abgewiesen werden, es sei denn, man würde extrem hypertonische Lösungen in der Menge eines Vielfachen der LD_{50} anwenden. Beschriebene therapeutische Effekte als Folge einer Erhöhung des intrazellulären Magnesiums nach Gabe von Inzellon oder Tromcardin sind nur so zu verstehen, daß es sich bei der Einschleusung des Magnesiums um einen aktiven Transport (also um die energetische Leistung der Zelle) handelt.

F. D I S K U S S I O N

Die Daten, die den postoperativen Zustand unserer Patienten der Kontrollgruppe charakterisieren, stimmen mit denen vieler Autoren (6, 14, 17, 20, 80) überein, so insbesondere das Verhalten der Elektrolyte (siehe Abb 4, 7, 8, 10).

Unsere Methode der Null-Bilanzierung scheint zur Zeit die einzige Möglichkeit zu sein, nicht nur Mangel- oder Überschußzustände, sondern sogar Verteilungsstörungen zu objektivieren, ohne Gewebsmaterial bioptisch gewinnen zu müssen. Wir sind uns bewußt, daß die Aussagemöglichkeit über einen Vergleich von in Gruppen zusammengefaßten Bilanzwerten begrenzt ist, weil bei biologischem Material eine erhebliche Schwankungsbreite um einen "Normwert" besteht. Die Beurteilung von Daten der Individuen wird daher gleichberechtigt einer Gruppenaussage gegenüber gestellt: Die der Statistik zugrunde liegenden Gesetze rechtfertigen einerseits die Anwendung von Mittelwerten; bei der indivi-

duellen Bewertung werden andererseits Unterschiedlichkeiten in Nierenfunktion, in Narkose- und Operationsintensität, hinsichtlich Blutverlust und anderer Störfaktoren berücksichtigt. Die Auswahl unserer Patienten und die Beurteilung einer Vielzahl von Parametern kommen den Forderungen von SCHWAB (80) und CARSTENSEN (6, 7) für eine derartige Untersuchung nach.

Es muß betont werden, daß mit dieser Studie über die Beeinflussung von Herz und Kreislauf durch Kalium-Magnesiumasparaginat bei herzkranken Patienten keine Aussage gemacht wird. Eine Beeinflussung der für den postoperativen Verlauf typischen Veränderungen bezüglich des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels an frischoperierten Patienten durch Kalium-Magnesiumasparaginat können wir dagegen aufgrund der vorliegenden Bilanzstudie nicht feststellen.

Die geschilderten Veränderungen im Natriumhaushalt unter Behandlung mit Kalium-Magnesiumasparaginat zeigen, daß Natrium aus dem Serum verschwindet, ohne renal verloren zu gehen, d.h. es verbleibt offensichtlich unter der Einwirkung von Inzellon in anderen Körperkompartimenten. Dafür kommt der intrazelluläre Raum, besonders die roten Blutzellen und das Interstitium in Frage. Außerdem muß die Möglichkeit einer verstärkten Abwanderung von Natrium in das traumatisierte Gewebe berücksichtigt werden, welche infolge lokaler Hyperämie und Ödembildung eine Sonderstellung einnimmt.

Dieser ungeklärte Fragenkomplex ist Gegenstand unserer weiteren Untersuchungen.

Es gibt viele Untersuchungen über den Transport von Elektrolyten über Zellmembranen (32, 48, 78, 83, 84, 87), in Sonderheit an der roten Blutzelle (19, 24, 71, 74, 75). Die Autoren haben gezeigt, daß unabhängig von der Leistungsfähigkeit des Gesamtstoffwechsels einer Zelle auch an Erythrozyten eine durch Natrium, Kalium, Magnesium aktivierte Membran-ATP'ase wirkt und mit dem aktiven Ionen-

transport in Zusammenhang zu bringen ist. Da der passive Einstrom von Kalium-Magnesiumasparaginat in die Zelle nach unserer Untersuchung nicht in Frage kommt, ist die mögliche Beeinflussung dieser Membran-ATP'ase durch Inzellon zu diskutieren: Die Aktivität dieses Enzyms ist wie POST (71) und SKOU (83) gezeigt haben, außerordentlich stark abhängig vom Verhältnis der Ionenkonzentrationen. dieses wiederum, wie auch die Enzymkonzentration, ist von Gewebe zu Gewebe, von Zelle zu Zelle und auch unter den verschiedenen nosologischen und pathischen Bedingungen unterschiedlich. Aus Untersuchungen über die Beeinflussung dieses Enzyms durch Kalium-Magnesiumasparaginat an nur einer Zellart lassen sich nicht ohne weiteres Schlüsse über die Wirksamkeit auf den ganzen Organismus ziehen. Die "gezielte" Behandlung von intrazellulären Elektrolytmangelzuständen mit "Ionenschleppern" oder anderen Elektrolytpräparaten erscheint unter diesem Gesichtspunkt überhaupt fragwürdig.

Die relative Zunahme von Serumchlorid als wesentlicher Ionenpartner des Natriums sollte - wie man vermuten möchte - in Gruppe III Auswirkungen auf den Säuren - Basen Haushalt haben. Vergleicht man die gemessenen Serumchlorid- und Bikarbonatwerte (Tab.5 und Abbildung 9), so findet man zwischen den Gruppen I und III keine signifikanten Unterschiede. Möglicherweise können aber die in Gruppe III im Vergleich zu Gruppe I durchschnittlich erhöhten HCO_3^- Werte als ein Kompensationsmechanismus der gleichzeitig in Gruppe III relativ erhöhten Serumchloridwerte verstanden werden. Auswirkungen auf das Blut pH lassen sich jedoch in keiner Weise feststellen.

Auch aus der Schilderung des klinischen Verlaufes bei unseren Patienten läßt sich entnehmen, daß die Anwendung von Kalium-Magnesiumasparaginat im Zeitraum der postoperativen Phase keine Vorteile gegenüber den üblichen Methoden (7, 13, 80) bietet. Selbst wenn eine

protrahierte Wirkung bei Inzellon zu erwarten wäre, so ist das für den klinischen Verlauf ohne Interesse, da unsere magenoperierten Patienten bereits am ersten postoperativen Tag Sondenernährung von Tee und ab dem dritten Tag Schleimsuppen erhalten.

In den Tauchversuchen von LABORIT (41, 44) soll durch Asparaginat eine Senkung des bei den Kontrolltieren erhöhten NH_3 auftreten. Die Asparaginsäure soll auf Grund von Substratanreicherung den Harnstoffzyklus ankurbeln; davon verspricht man sich Wirkungen auf geschädigten Leberstoffwechsel und auf "Schockzustände". Seit den klassischen Versuchen von KREBS (38) gilt jedoch, daß Asparagin-, Glutamin- und einige weitere Aminosäuren keine akzelerierende Wirkung auf den Harnstoffzyklus besitzen. Seine Aktivität hängt allein von der Ornithinkonzentration ab, welche wiederum vom NH_3 -Spiegel selbst in einem Autoregulationsmechanismus bestimmt wird (91). Auch die häufig angenommene Steigerung der Ornithinkonzentration durch Asparaginat (43) über die Zwischenstufe des Glutamats und mittels des Enzyms Ornithin-Ketosäure-Transaminase auf Kosten der α -Ketoglutar Säure ist nicht möglich, da die Reaktion zur Bildung des Glutamats aus Asparaginat mittels der GOT von gesteigerter NH_3 -Konzentration stark gehemmt ist (67). Asparaginsäure hat also mit der Regulation der NH_3 Verwertung nichts zu tun.

Aus der Berechnung der Stabilität des Chelats von Asparaginsäure geht hervor, daß es nach Infusion von verträglichen Mengen in den Kreislauf praktisch nicht mehr existiert. Das Kaliumasparaginat als Salz einer schwachen Säure ist bei physiologischem pH weitgehendst dissoziiert (23). Die Ioneneinschleusung erfolgt aktiv, also unter Verbrauch chemisch gebundener Energie, so wie die Ionen anderer Infusionen. Die bei der Verstoffwechselung der Asparaginsäure frei werdende Energie ist dafür kein ausreichender Ersatz.

Bei der Beurteilung der am Tier durchgeführten Experimente (87, 89) ist die Dosierung zu beachten. Um gleiche Ergebnisse beim Menschen zu erzielen, müßten in 48 Stunden ca. 4 Liter Inzellon infundiert werden, das entspricht ca. 200 g Kaliumasparaginat. Die LD_{50} des Kaliumasparaginati beträgt 2g/kg Ratte. Da die LD_{50} von einfachem Kaliumchlorid nur ca. 20 % geringer ist (23), ferner aus wirtschaftlichen und praktischen Gründen ist die Behandlung von Elektrolytstörungen durch quantitativen Ersatz mit einfachen, gelösten Elektrolyten vorzuziehen.

G. Z U S A M M E N F A S S U N G

Nach einer Vielzahl von befürwortenden Berichten über die Therapie mit sog. Ionentransportern wurde bei einem chirurgischen Krankengut während der Operation und in der postoperativen Phase Inzellon zur Anwendung gebracht. Die Frage war, inwieweit durch dieses Präparat ein Einfluß auf das eingangs geschilderte postoperative Syndrom möglich ist.

Bei den durchgeführten Untersuchungen wurde der Wasser- und Elektrolythaushalt hinsichtlich Natrium, Kalium und Chlorid mit Hilfe des Bilanzierungsverfahrens kontrolliert. Mit dieser Methode waren zwischen einer Kontrollgruppe und einer mit hohen Inzellondosen behandelten zweiten Patientengruppe keine signifikanten Unterschiede nachweisbar, obwohl in allen Fällen auch das Verhalten jedes einzelnen Patienten in unsere Betrachtungen einbezogen worden war, um nicht nur Gruppenveränderungen aufgrund von Mittelwerten aufzuzeigen. Eine Ausnahme machte nur der Serumnatriumspiegel, der bei den mit hohen Inzellondosen behandelten Patienten unmittelbar postoperativ abfiel, um in der weiteren Beobachtungszeit wieder anzusteigen, während es sich bei den Patienten der Kontrollgruppe umgekehrt verhielt. Aus den durchgeführten Berechnungen über das Magnesiumchelat ist zu entnehmen, daß der Komplex nach Infusion so gut wie nicht mehr besteht, sondern die Einzelkomponenten in

dissoziierter Form vorliegen.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen ist die Behandlung postoperativer Elektrolytstörungen mit Asparaginsäuresalzen entgegen vieler abweichender Meinungen nicht sinnvoll.

H. S C H R I F T T U M

- 1) ANTALÓCZY Z:
Behandlung von kardial bedingten Herzrhythmusstörungen
mit Kalium-Magnesium Asparaginat.
Therapiewoche 15: 405 (1965)
- 2) BAJUSZ E:
Elektrolyt-Verschiebungsmechanismus im Herzmuskel und
seine Bedeutung für Pathogenese und Prophylaxe nekro-
tisierender Cardiopathien.
Arzneimittelforschung 14: 1115-28 (1964)
- 3) BERNING H, RAUSCH-STROOMANN JG:
Die Kontrolle des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels
vor und während der Behandlung seiner Störung.
Internist (Berlin) 5: 52-71 (1964)
- 4) BONHOEFFER K:
In: Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasser-
haushaltes, S. 39.
Stuttgart: Schattauer 1968
- 5) von BUBNOFF M:
Gesichtspunkte zur Infusionstherapie.
Internist (Berlin) 2: 654-64 (1961)
- 6) CARSTENSEN E:
Der Elektrolythaushalt Operierter.
Dtsch Med Wschr 87: 394 (1962)
- 7) CARSTENSEN E:
Infusionstherapie und parenterale Ernährung in der
Chirurgie.
Stuttgart: Schattauer 1964
- 8) CHABEREK S, MARTELL E:
Organic Sequestering Agents
A discussion of the chemical behavior and applications
of metall chelate compounds in aqueous systems.
New York: John Wiley & Sons, Inc. 1959
- 9) COLLIER F A, IOB L V, VAUGHAN H H, KALDER N B, MOYER C A:
Translocation of fluid produced by the intravenous ad-
ministration of isotonic salt solutions in man post-
operatively.
Ann Surg 122: 663 (1945)
- 10) CROW E L, DAVIS F A, MAXFIELD M W:
Statistics Manual.
New York: Dover Publications, Inc. 1960

- 11) DUDLEY H F, ROBSON J S, SMITH M, STEWART C P:
The relationship of aldosterone excretion to the
metabolic response to adrenalectomy.
Clin Chim Acta 2: 461 (1957)
- 12) DULCE H J:
Untersuchungen des Säure-Basenhaushaltes.
Internist (Berlin): 51-6 (1964)
- 13) ECKART J, ODUAH M:
Die parenterale Ernährung im Rahmen der prae- und
postoperativen Intensivbehandlung.
Med Mitt (Melsungen) 41: 7-22 (1967)
- 14) ECKART J, HÄRING R, KARAJANNIS J:
Die Wirkung von Aldosteronantagonisten auf den Natrium-
und Kaliumhaushalt in der postoperativen Phase.
In: Postoperative Störungen des Elektrolyt- und
Wasserhaushaltes, S. 247-57.
Stuttgart: Schattauer 1968
- 15) ELIEL L P, PEARSON O H, RAWSON R W:
Postoperative potassium deficit and metabolic alkalosis.
New Eng J Med 243: 471-8, 518-24 (1950)
- 16) ELIEL L P, PEARSON O H, WHITE F C:
Postoperative potassium deficit and metabolic alkalosis.
The pathogenic significance of operative trauma and of
potassium and phosphorus deprivation.
J Clin Invest 31: 419-32 (1952)
- 17) FRIEDBERG V, STARK G, VORHERR H, SCHAEFER M:
Untersuchungen über die Ursachen der postoperativen
Wasser- und Elektrolytretention.
Schweiz Med Wschr 91: 441, 470 (1961)
- 18) GÁTI T, GYENGE K, SÓS J:
Die Wirkung des Monokalium- und Monomagnesium-DL-
Asparagins sowie verschiedener Na-, K-, Ca-, Mg-Salze
auf die Größe des "Cold Pressor-Reflexes" bei katten.
Arzneimittelforschung 15: 88-90 (1965)
- 19) GESSLER U:
Intra- und extrazelluläre Elektrolytveränderungen bei
metabolischer Azidose. Untersuchungen am Erythrozyten.
Klin Wschr 39: 232-8 (1961)
- 20) GLEICHMANN U, BOSTROEM B, KREUZER H, LÖHR B:
Sekundärer Aldosteronismus nach Operationen mit der
Herz-Lungen-Maschine und seine Beeinflussung durch Aldactone.
Anaesthesist 14: 355-9 (1965)
- 21) GÖRÖG P, SZPORNÝ L:
Effect of magnesium asparaginate on glucose and fat metabolism.
Arzneimittelforschung 16: 1486-88 (1966)

- 22) GÖRÖG P, EZER E, SZPORNÝ L:
Effect of magnesium asparaginate on the coronary
circulation.
Arzneimittelforschung 16: 1488-90 (1966)
- 23) GREEFF K, KNIPPERS R:
Tierexperimentelle Untersuchungen mit Kalium-Magnesium-
Asparaginat.
Arzneimittelforschung 14: 1128-34 (1964)
- 24) GREEFF K:
Membran ATP'ase und intrazellulärer Kationengehalt
von Katzenerythrozyten.
Naturwissenschaften 51: 42 (1964)
- 25) GROTHUESMANN H G:
Neue Beobachtungen zur Verhütung postoperativer
Elektrolyt- und Stoffwechselentgleisungen.
Med Welt 1965: 1866-70
- 26) GRUBER U F, ALLGÖWER M:
Infusionsprobleme in der Chirurgie.
Anaesthesiologie und Wiederbelegung 5,
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1965
- 27) von HALLER C:
Über die Wirkung des Desoxycorticosteronacetats (Percoten)
auf den Verlauf der postoperativen Krankheit.
Zbl Chir 76: 1585-1601 (1951)
- 28) HASNER E:
Electrolyte excretion in the urine, saliva and ileostoma
fluid after administration of cortisol and cortisone and
postoperatively.
Acta Chir Scand 343: 147-53 (1965)
- 29) HENSCHEL F W:
Möglichkeiten zur Verhütung und Therapie postoperativer
Stoffwechselstörungen mit Inzellan.
7. Bremer Anaesthesie Kolloquium, München 1968
- 30) HERKEN H:
Kritische Bemerkungen zur postoperativen Infusion von
Elektrolytlösungen.
Langenbeck Arch Klin Chir 292: 90 (1959)
- 31) HINSBERG K, LANG K:
Medizinische Chemie für den klinischen und theoretischen
Gebrauch.
Berlin, München: Urban & Schwarzenberg 1957
- 32) HOOK J B, WILLIAMSON H E:
Lack of correlation between natriuretic activity and
inhibition of renal Na - K - activated ATP'ase.
Proc Soc Exp Biol Med 120: 385 (1965)

- 33) JEPSON R P, JORDAN A, LEVELL M J, WILSON G M:
Metabolic response to adrenalectomy.
Ann Surg 145: 1 (1957)
- 34) KAUFMANN W:
Notfallsituationen durch Störung des Kaliumstoff-
wechsels.
Internist (Berlin) 2: 51-61 (1961)
- 35) KENTER H, FALKENHAHN A:
Behandlung des Myocardinfarktes mit Kalium-Magnesium-
asparaginat.
Med Welt 1964: 1848-52
- 36) KNIPPERS R, GREEFF K:
Zur Frage des Einflusses von Kalium-Magnesiumasparaginat
auf die Toxizität herzwirksamer Glykoside.
Naunyn Schmiedeberg Arch Pharm Exp Path 146: 37 (1963)
- 37) KÖHLER J A:
Über die moderne Therapie des Herzinfarktes.
Fortschritte der Medizin 82: 544-8 (1964)
- 38) KREBS H A, HENSELEIT K:
Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper.
Hoppe Seyler Z Physiol Chem 210: 33-66 (1932)
- 39) KRÜCK F:
Streßbedingte humorale Reaktionen.
In: Postoperative Störungen des Elektrolyt- und
Wasserhaushaltes, S. 3-20.
Stuttgart: Schattauer 1968
- 40) LABORIT G, KIND A, JOUANY J M:
Étude biologique des perfusions des sels potassiques
et magnésiens de l'acide aspartique en clinique humaine.
Anesth Analg Réanim 16: 415-9 (1959)
- 41) LABORIT H, MOYNIER R, GUIOT G, BATON C, NIAUSSAT P:
Influences des différents agents pharmacologiques sur
l'épreuve de nage du rat blanc.
C R Soc Biol (Paris) 152: 486-7 (1958)
- 42) LABORIT H, OBRENOVITCH C, LEGUEN P, JOUANI J M:
Action des sels potassiques et magnésiens de l'acide
DL-aspartique sur l'hyperammoniémie du choc hémorragique
expérimental.
C R Soc Biol (Paris) 152: 942-4 (1958)
- 43) LABORIT H, NIAUSSAT P, JOUANI J M, WEBER B, MARTIN J,
BARON C:
Action des sels potassiques et magnésiens de l'acide
aspartique sur le CO₂ plasmatique total dans l'hyperkapnie
provoquée chez le chien.
C R Soc Biol (Paris) 152: 1094-7 (1958)

- 44) LABORIT H, OBRENOVITCH L, LEGUEN P:
Variation de l'ammoniémie dans l'épreuve de la nage
chez le rat blanc; action des sels potassiques et
magnésiens de l'acide DL-aspartique.
C R Soc Biol (Paris) 152: 1359-60 (1958)
- 45) LABORIT H:
Discussion de certains travaux concernant la physio-
pathologie du choc traumatique.
Presse med 66: 977-8 (1958)
- 46) LABORIT H, WEBER B, JOUANY J:
Le métabolisme de l'ammoniaque et ses perturbations.
Presse Med 66: 2125-8 (1958)
- 47) LAMARCHE M, TAPIN M:
Action d'un mélange de sels de l'acide aspartique sur
le coeur isolé de cobaye.
C R Soc Biol (Paris) 155: 377-9 (1961)
- 48) LANDON E J, NORRIS J L:
Sodium- and potassium-dependent adenosintriphos-
phatase activity in a rat kidney endoplasmatic
reticulum fraction.
Biochim Biophys Acta 71: 266 (1963)
- 49) LLAURADO J G, WOODRUFF M F:
Postoperative transient aldosteronism.
Surgery 42: 313 (1957)
- 50) LLAURADO J G:
Clinical implications of postoperative transient
aldosteronism.
J Amer Med Ass 167: 1229 (1958)
- 51) LOLL H, BLUMENBERGER K J:
Änderung des Serumspiegels von Intermediärprodukten
und Enzymen durch K-Strophantin.
Aerztl Forsch 14: 181-5 (1960)
- 52) LORDICK H:
Kalium-Magnesiumaspartat in der Herztherapie.
Med Welt, NF 19: 1790-7 (1968)
- 53) LUMB R F, MARTELL A E:
Metal chelating tendencies of glutamic and aspartic
acids.
J Phys Chem 57: 690-3 (1963)
- 54) MIES R, HAMACHER J:
Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen der
inotropen Wirkung von Kalium-Magnesiumasparaginat
unter Halothannarkose Belastung.
Naunyn Schmiedeberg Arch Pharm Exp Path 251: 149-50 (1965)

- 55) MONTANT R, PLATTNER H C, FALLER R, MOTTIRONI G:
Le syndrome post-opératoire de déficience de potassium.
J Chir (Paris) 68: 329-39 (1952)
- 56) MOORE F D, BALL M R:
The metabolic response to surgery.
Springfield Ill. USA: 1955
- 57) MOORE F D:
Common patterns of water and electrolyte change in
injury, surgery and disease.
New Eng J Med 158: 277, 325, 377, 427 (1958)
- 58) MOYER C A:
Acute temporary changes in renal function associated
with major surgical procedures.
Surgery 27: 198 (1950)
- 59) NAKAHARA M, YAMADA S, SAKAHASHI T, NAKANISHI Y,
TOKITA T, YOSHIHARA T:
Die Effekte von Kalium- und Magnesium-asparaginat auf
die zelluläre Erschöpfung der Skelettmuskulatur und
ihr Mechanismus.
Arzneimittelforschung 14: 1191-6 (1964)
- 60) NAKAHARA M, YOSHIHARA T, TOKITA T, NAKANISHI Y,
SAKAHASHI, SHIBATA N:
Difference in action between D- and L-potassium and
magnesium aspartates.
Arzneimittelforschung 16: 1491-4 (1966)
- 61) NIEPER H A, BLUMBERGER K J:
Experimentelle Grundlagen und klinische Anwendungen von
Elektrolytschlepperverbindungen. I. Stoffwechselwirksamkeit
von Mg- und K-Asparaginat, insbesondere am Koronarinsuffi-
zienten Herzen.
Aerztl Forsch 15: 123-30 (1961)
- 62) NIEPER H A, BLUMBERGER K J:
II. Normalisierende Wirkung von Mg- und K-Asparaginat
auf eine atypische Substratbilanz, die bei protrahierter
Strophantinbehandlung auftritt.
Aerztl Forsch 15: 305-9 (1961)
- 63) NIEPER H A, BLUMBERGER K J:
III. Normalisierende Wirkung von Mg- und K-Asparaginat
auf eine atypische Substratbilanz, die bei protrahierter
Behandlung mit Digoxin auftritt.
Aerztl Forsch 15: 507-9 (1961)
- 64) NIEPER H A:
IV. Experimentelle Grundlagen und klinische Anwendung
von Elektrolytschleppern.
Aerztl Forsch 15: 510-18 (1961)

- 65) NIEFER H A, BLUMBERGER K:
Elektrolytschlepper in Experiment, Labor und Klinik.
I. Die Therapie des aktiven Ionentransportes.
Med Welt 1962: 813-17
- 66) NIEFER H A, BLUMBERGER K:
II. Therapie des aktiven Ionentransportes.
Med Welt 1962: 966-70
- 67) NORDMANN R:
Zur Therapie der Hyperammoniaemie.
In: Infusionstherapie, Anaesthesiologie und Wiederbelebung.
Berlin: Springer 1966
- 68) OLLENDIEK H:
Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz in der
Chirurgie.
Ther Gegenw 102: 512 (1963)
- 69) OLLENDIEK H:
Untersuchung über die Wirkung von Elektrolytschleppern
bei operierten Patienten.
Med Welt 1964: 1971-3
- 70) PEARSON O H, ELIEL L P:
Postoperative alkalosis and potassium deficiency.
J Clin Invest 28: 803 (1949)
- 71) POST R L, MERRIT C R, KINSOLVING C R, ALBRIGHT C D:
Membrane adenosin triphosphatase as a participant in the
active transport of sodium and potassium in the human
erythrocyte.
J Biol Chem 235: 1796-1802 (1960)
- 72) LE QUESNE L P:
Fluid balance in surgical practice.
London: Lloyd-Luke Ltd. 1957
- 73) RANDALL H T, HABIF D V, JOHN S L:
Potassium deficiency in surgical patients.
Surgery 26: 341-63 (1949)
- 74) RIEKER G:
Wasser- und Elektrolytstoffwechsel im Erythrocyten.
I. Methodik. Durst- und Trinkversuch. Salzentzug und
Salzzufuhr.
Klin Wschr 35: 1158 (1957)
- 75) RIEKER G, von BUBNOFF M:
II. Wasser- und Elektrolytstoffwechsel im Erythrocyten
bei Ödem.
Klin Wschr 36: 557 (1958)
- 76) RIEKER G:
Einteilung der Störungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels.
Internist (Berlin) 2: 601-11 (1961)

- 77) ROBSON J S, DUDLEY H A, HORN D B, STEWART C P:
The metabolic response to adrenalectomy and
hypophysectomy.
Clin Chim Acta 1: 533 (1956)
- 76) SAMAHA F J, GERGELY J:
Na- and K-stimulated ATP'ase in human striated muscle.
Arch Biochem 114: 481-7 (1965)
- 79) SCHILLING K:
Parenterale Ernährung bei chirurgischen Patienten.
In: Parenterale Ernährung, S. 76-79.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 6
Berlin: Springer 1966
- 80) SCHWAB M, KÜHNS K:
Die Störungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels.
Berlin: Springer 1959
- 81) SELYE H, BAJUSZ E:
Schutz gegen verschiedene cardiotoxische Stoffe durch
KCl oder $MgCl_2$.
Cardiologia (Basel) 33: 305 (1958)
- 82) SIEGMUND P:
Über die Bedeutung von Chelaten im Calcium-Stoffwechsel.
Berlin: Habilitationsschrift.
- 83) SKOU J C:
The influence of some cations on the ATP'ase from the
peripheral nerves.
Biochim Biophys Acta 23: 394 (1957)
- 84) SKOU J CH:
Preparation from mammillian, brain and kidney of the
enzyme system involved in active transport of sodium
and potassium.
Biochim Biophys Acta 58: 314 (1962)
- 85) SÓS J, GÁTI T, KEMENY T, RIGO J, BUDAVARI J:
Alimentary provocation of infarctoid cardiac lesion in rats.
Acta Med Acad Sci Hung 16: 89-97 (1960)
- 86) SÓS J, RIGO J, GÁTI T:
Die Wirkung von Asparaginat-Salzen auf die experimentelle
Hypertonie, die myocardiale Veränderung und den Serum-
Elektrolyt-Gehalt von Ratten.
Arzneimittelforschung 14: 1134-6 (1964)
- 87) STAIB J, KRETZSCHMAR M:
Messung der Elektrolytkonzentration in verschiedenen Gewebe-
arten der Ratte nach Verabreichung von Kalium- Magnesium-
asparaginat.
Arzneimittelforschung 18, 342-7 (1968)

- 88) SZÁM J:
Protektive Wirkung von Kalium-Magnesiumasparaginat
gegen die Nebenerscheinungen der saluretischen
Therapie.
Therapiewoche 14: 1201 (1964)
- 89) TRZEBSKI A, LEWARTOWSKI B:
Increased anoxia resistance of the heart perfused
with aspartic acid salts.
Bull Acad Pol Sci 7: 283-6 (1959)
- 90) WEBER B, LABORIT H:
Modifications des signes électrocardiographiques de
l'infarctus du myocarde expérimental chez le lapin
par l'injection de sels de l'acide aspartique.
C R Soc Biol (Paris) 152: 431 (1958)
- 91) WEBER G:
Regulation of the urea cycle and TCA-cycle by ammonia.
Advances Enzym Regulat 4: 317-35 (1966)
- 92) WEIS K H:
Einfluß der Narkose auf den postoperativen Verlauf.
In: Postoperative Störungen des Elektrolyt- und
Wasserhaushaltes, S. 29-37.
Stuttgart: Schattauer 1968
- 93) WILKINSON L:
Body fluids in surgery.
Edinburgh and London: E. u. S. Livingstone Ltd. 1955
- 94) WINFIELD G M, FOX C L, MERSHEIMER W L:
Ethiologic factors in postoperative salt retention
and its prevention.
Ann Surg 134: 626 (1951)
- 95) WOLFF A P, KOCZOREK K R:
Aldosteron in der klinischen Medizin.
Dtsch Med Wschr 83: 201, 250 (1958)
- 96) WOLFF A P:
Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes bei
Herzinsuffizienz.
Bad Oenhausener Gespräche III: 72-91 (1959)
- 97) ZIMMERMANN B, CASEY J H, BLOCH H S, BICHEL E Y, GOVRIK K:
Excretion of aldosterone by the postoperative patient.
Surg Forum 6: 3-6 (1955/1956)
- 98) ZÖLLNER N:
Parenterale Ernährung.
Internist (Berlin) 5: 432-9 (1964)

LEBENS LAUF

Am 16. II. 1942 wurde ich als Sohn des Lehrers Erich Birnbaum und seiner Ehefrau Elfriede geb. Porges in Chemnitz geboren.

In den Jahren 1948 - 1954 besuchte ich die Grundschule in Geyer im Erzgebirge.

Nach Übersiedelung nach West-Berlin 1954 setzte ich hier meine Schulzeit fort und legte im Frühjahr 1962 die Reifeprüfung ab. Im Mai 1962 wurde ich an der Freien Universität Berlin für das Studium der Medizin immatrikuliert, und ich bestand am 11. 9. 1968 das medizinische Staatsexamen.

Zur Zeit befinde ich mich im ersten Jahr der Medizinalassistentenzeit.

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.
DISSERTATIONS-REISE

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

